

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

УДК 615.212

АЗОМЕТИНОВЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 4-АМИНО-2,3-ДИМЕТИЛ-1-ФЕНИЛПИРАЗОЛОНА-5

Акишина Е.А.¹, Казак Д.В.², Дикусар Е.А.¹, Стёпин С.Г.³

ГНУ «Институт физико-органической химии НАН Беларуси»¹, г. Минск

УО «Белорусский государственный университет»,² г. Минск

УО «Витебский государственный медицинский университет»³

Введение. Ряд производных пиразолона обладает анальгетической, противовоспалительной, жаропонижающей и другими видами активности. Но в настоящее время их применение в медицине снижается в связи с наличием у этих соединений побочных эффектов и из-за появления новых, более эффективных лекарственных средств [1]. Одним из перспективных направлений синтеза новых лекарственных средств группы пиразолонов является конструирование *E*-азометиновых гетероциклических производных 4-амино-2,3-диметил-1-фенилпиразолона **1** и ароматических альдегидов, содержащих в своем составе фармакофорные фрагменты – остатки никотиновой и изоникотиновой кислот, прикрепленных с помощью сложноэфирных групп или альдегидов, связанных с изоксазольным гетероциклом.

Цель работы. Целью настоящей работы является разработка удобной и масштабируемой препаративной методики синтеза азометиновых производных 4-амино-2,3-диметил-1-фенилпиразолона-5 и замещенных бензальдегидов, содержащих метокси- и этоксигруппы, а также остатки никотиновой и изоникотиновой кислот, ковалентно прикрепленных с помощью сложноэфирных групп к различным положениям ароматического ядра; или альдегидов, связанных с изоксазольным гетероциклом (Рис. 1). Данные соединения содержат ряд фармакофорных групп и являются перспективными потенциальными лекарственными средствами. Кроме того, они способны к образованию металлокомплексов с Zn, Cu, Ag, Pd, Pt, Ce, La и другими металлами и являются перспективными соединениями для создания на их основе новых фармацевтических субстанций, обладающих антимикробной, противовирусной и фунгицидной активностью [2].

Материал и методы. Для синтезов использовали 4-аминоантипирин квалификации «чда», ТУ 6-09-3948-75 производства фирмы «ВЕКТОН»; сложные эфиры гидроксibenзальдегидов и никотиновой и изоникотиновой кислот синтезированы по методикам [3].

Общая методика синтеза *E*-азометиновых производных. Раствор 1 ммоль замещенного альдегида в 30 мл безводного метанола смешивали с раствором 1,05 ммоль 4-амино-2,3-диметил-1-фенилпиразолона-5 в 5 мл метанола. К полученному раствору прибавляли 1 каплю ледяной уксусной кислоты в качестве катализатора. Смесь кипятили с обратным холодильником 1 ч. После прекращения выпадения осадков, смесь охлаждали в холодильнике, осадок отфильтровывали в вакууме через стеклянный фильтр Шотта,

промывали небольшим количеством холодного метанола и сушили в воздушном термостате при 40°C до постоянного веса. Выходы синтезированных соединений составляли 75-85%.

Результаты и обсуждение. Состав и строение полученных соединений (а именно, их *E*-конфигурация) были установлены на основании данных ИК- и ЯМР-спектров (^1H и ^{13}C), элементного анализа, а также путем сравнения полученных спектров со спектрами аналогичных соединений, приведенными в работе [4]. Полученные соединения не требовали дальнейшей очистки. Их чистота составляла 99,0–99,5%.

Синтезированные соединения представляют собой желтые или оранжевые мелкокристаллические вещества, они подготовлены для биотестирования на фунгицидную и антимикробную активность. *E*-азометины в мягких условиях восстанавливали с помощью $\text{Na}[\text{BH}(\text{OAc})_3]$ в бензоле в соответствующие амины. При этом гидролиза сложноэфирных групп не происходит. Растворы синтезированных пиридин- и изоксазолсодержащих *E*-азометинов и аминов в метаноле при смешении с метанольными растворами солей Zn , Cu , Ag , Pd , Pt , Ce , La и др. образовывали устойчивые металлокомплексы. Схема синтеза производных 4-аминоантипирина представлена на рисунке 1.

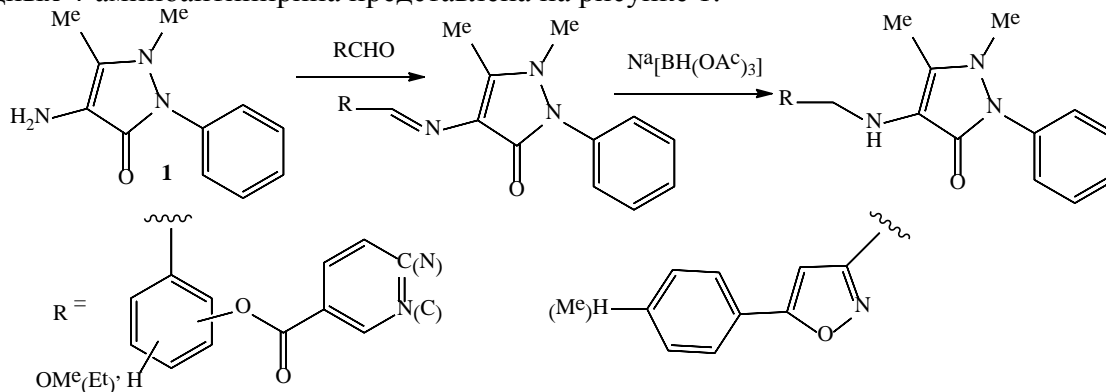


Рисунок 1 – Схема синтеза пиридинсодержащих *E*-азометинов и аминов – производных 4-аминоантипирина

Выводы. Разработана методика синтеза *E*-азометиновых производных взаимодействием 4-амино-2,3-диметил-1-фенилпиразолона-5 с бензальдегидами, содержащими пиридиновые группы в различных положениях фенильного радикала и с изоксазольными альдегидами. Восстановлением *E*-азометинов были получены соответствующие амины. *E*-азометины и амины способны к образованию металлокомплексов. Наличие пиридиновых заместителей в различных положениях синтезированных соединений позволит изучить влияние топологии их строения на биологическую активность.

Литература:

1. Синтез противогрибковых и противовирусных соединений в ряду производных антипирина / В.И. Крутиков [и др.] // Изв. СПбГТИ(ТУ). – 2014. – № 26. – С. 53–57.
2. Парех, Х.М. Синтез и фунгицидная активность комплексов переходных металлов с основаниями шиффа / Х.М. Парех, М.Н. Пател // Хим.-фарм. журн. – 2006. – Т. 40, № 12. – С. 18–21.
3. Функциональные производные 4-формил-2-метоксифенилизоникотината / В.И. Поткин [и др.] // ЖОрХ. – 2019. – Т. 55, № 10. – С. 1527–1539.

4. Замещенные бензальдегиды ванилинового ряда в органическом синтезе: получение, применение, биологическая активность / Е.А. Дикусар [и др.]. – Минск : Право и экономика, 2011. – 446 с.

УДК 633.88:615.03

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ ВЕРЕСКА ОБЫКНОВЕННОГО И САБЕЛЬНИКА БОЛОТНОГО

Веремчук О.А., Моисеев Д.В.

УО «Витебский государственный медицинский университет»

Введение. Лекарственное растительное сырье (ЛРС) является сложным объектом с точки зрения стандартизации. Многокомпонентность состава во многом определяет трудность выбора методов анализа. Современные регуляторные требования предлагают проводить стандартизацию ЛРС либо по активным компонентам с доказанной терапевтической активностью, либо по маркерным соединениям [1]. В странах Европейского союза особое внимание уделяется доказательству фармакологической активности и безопасности ЛРС и растительных препаратов. В целях гармонизации регистрационных требований для данной группы лекарственных средств такой подход позволяет упростить процедуру и охватить все аспекты качества, безопасности и эффективности.

При проведении исследований фармакологической активности растительных средств актуальным остается вопрос выбора препарата сравнения. С одной стороны, сравнение с синтетическим «стандартом» позволяет получить достоверную информацию о конкретном виде активности, с другой стороны, такой подход не учитывает комплексное действие растительных препаратов и не дает возможности провести адекватное сравнение некоторых второстепенных эффектов и профиля безопасности.

Цель. Провести сравнительные исследования противовоспалительной активности настойки вереска обыкновенного побегов и настойки сабельника болотного *in vivo*.

Материал и методы. Объектом исследования являлась настойка вереска обыкновенного (лабораторная серия), полученная методом ускоренной мацерации с применением ультразвука. В качестве препарата сравнения использовали настойку сабельника болотного (ЗАО «Эвалар», серия №0040670615).

Исследования противовоспалительной активности проводили на модели адьювантного артрита у крыс [2] в научно-исследовательской лаборатории с виварием ВГМУ с соблюдением требований Надлежащей лабораторной практики и биоэтических норм и принципов обращения с лабораторными животными. В качестве флоггена использовали полный адьювант Фрейнда («Sigma-Aldrich», США). Исследование проводили на здоровых беспородных половозрелых белых лабораторных крысах обоего пола. Дизайн исследования включал деление лабораторных животных на три группы: группу контроля (К) – животные получали плацебо (воду очищенную); исследуемую группу (И) – животные получали предварительно деалкоголизированную настойку вереска обыкновенного в дозе 128 мг/кг; группу сравнения (С) – животные получали предварительно деалкоголизированную